

特集

神経因性膀胱

馬 嶋 剛*

はじめに

膀胱や尿道を含む下部尿路の機能は、脳や脊髄、末梢神経などの神経系によって調整されている。これらの神経系が障害されることにより生じる下部尿路機能障害(lower urinary tract dysfunction : LUTD)は、神経因性膀胱と呼ばれる。

I. 神経因性膀胱を来す脳神経疾患

1. 脳の疾患

蓄尿・排尿のサイクルにおける中枢神経の働きについて解説する。

蓄尿時、膀胱からの情報は中脳水道灰白質に伝わる。脳の様々な部位を経由し、抑制系のシグナルが橋排尿中枢に伝わり、排尿は抑制される。排尿時、大脳からの排尿開始の指令により、これらの抑制系のシグナルは抑制される。その結果、橋排尿中枢が活動し、排尿反射が生じる(図1)¹⁾。脳の疾患では、その障害部位により多彩なLUTDが生じる。

①脳血管障害

出血や梗塞により下部尿路に関わる中枢神経が障害を受ける。脳幹部梗塞などにより脳幹機能が障害されると排尿障害が生じるが、それ以外の場合、蓄尿障害を生じることが多い。

②パーキンソン病

38～71%に下部尿路症状(lower urinary tract symptoms : LUTS)が生じ、主に蓄尿症状を生じる²⁾。尿流動態検査では、37～90%に排尿筋過活動が見られ、一部の症例では排尿筋低活動を呈する。9～18%の症例にdetrusor overactivity with detrusor underactivity (DO with DU)を認める³⁾。パーキンソン病単独では、100mL以上の残尿、低コンプライアンス膀胱、排尿筋括約筋協調不全(detrusor sphincter dyssynergia : DSD)を呈することは稀とされる³⁾。

③多系統萎縮症

多系統萎縮症症例の90%でLUTSを生じ、パーキンソン病より重症となりやすい。尿流動態検査では、排尿筋過活動33～100%、DSD 47%、排尿筋低活動63～71%に認められている⁴⁾。発症初期ではパーキンソン病との鑑別が難しいが、多系統萎縮症の方が排尿筋収縮障害を来しやすい⁵⁾。残尿>150mLは、パーキンソン病との鑑別に有用とする報告もある⁵⁾。

④認知症

尿失禁の有病率は11～93%と高い。歩行能力や認知機能の低下による機能性尿失禁が原因と考えられるが、脳内アセチルコリン神経の活動低下による過活動膀胱(overactive bladder : OAB)も一因と考えられている⁶⁾。

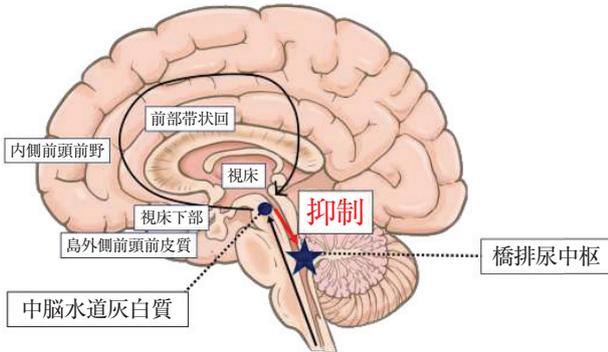
⑤進行性核上性麻痺

神経変性疾患であり、9割の症例にLUTS(44%

— Key words —
神経因性膀胱, 脳疾患, 脊椎・脊髄疾患, 末梢神経疾患

* Tsuyoshi Majima : 愛知医科大学医学部泌尿器科学講座 准教授

a. 蓄尿時



b. 排尿時

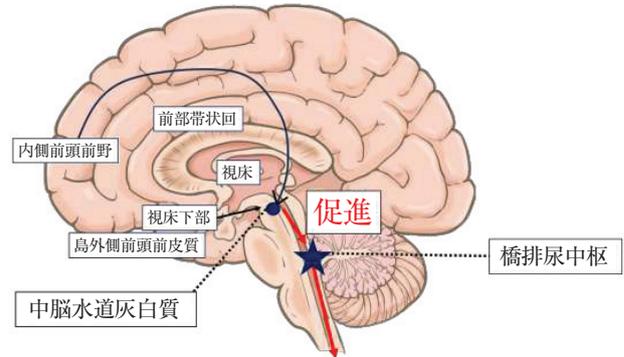


図1 下部尿路の神経支配(大脳～橋排尿中枢) a: 蓄尿時, b: 排尿時

が蓄尿症状のみ, 44%が蓄尿症状と排尿症状の両方が認められる。尿流動態検査では, 排尿筋過活動 50~70%, 低コンプライアンス膀胱 12%, DSD 10~12%, 無抑制括約筋弛緩 33%, 排尿筋低活動 90%, 残尿量は 50~180mL であった^{7,8)}。

⑥正常圧水頭症

歩行障害・認知症・尿失禁が臨床的 3 徴とされている。尿流動態検査では排尿筋過活動が 95% に認められる。シャント手術後, OAB/尿失禁が 20~80% で改善する⁹⁾。

⑦大脳白質病変 / 白質型多発性脳梗塞

OAB を来しやすい。動脈硬化による前頭葉の血流障害が原因と考えられている¹⁰⁾。

2. 脊髄・脊椎の疾患

橋排尿中枢より下位の神経支配について解説する。

蓄尿時, 膀胱内の情報は骨盤神経を介して仙髄に伝達され, 脳幹部を通過し大脳に至る。大脳は橋排尿中枢を抑制し排尿反射は起こらない。下腹神経の興奮により排尿筋の弛緩・内尿道括約筋の収縮が生じ, 陰部神経の興奮により外尿道括約筋が収縮する。骨盤神経の遠心路は抑制され, 膀胱収縮は生じない。

大脳が排尿の指示を出すと, 橋排尿中枢から

胸腰髄交感神経中枢, 仙髄オヌフ核, 仙髄副交感神経中枢にシグナルが伝達される。下腹神経と陰部神経の抑制により内尿道括約筋と外尿道括約筋は弛緩し, 骨盤神経の興奮により排尿筋の収縮が生じ排尿が生じる¹⁾ (図2)。

脊髄・脊椎疾患による神経因性膀胱は, 仙髄より上位が障害される「核上型」と, 仙髄(「核型」)あるいは仙髄より下位が障害される「核下型」に分類される。核上型障害の場合, 排尿筋過活動と DSD を生じる。核・核下型障害の場合, 排尿反射が減弱・消失し, 排尿筋低活動となる。また尿道機能は保持される場合と, 障害され腹圧性尿失禁を呈する場合とがある。

①脊髄損傷

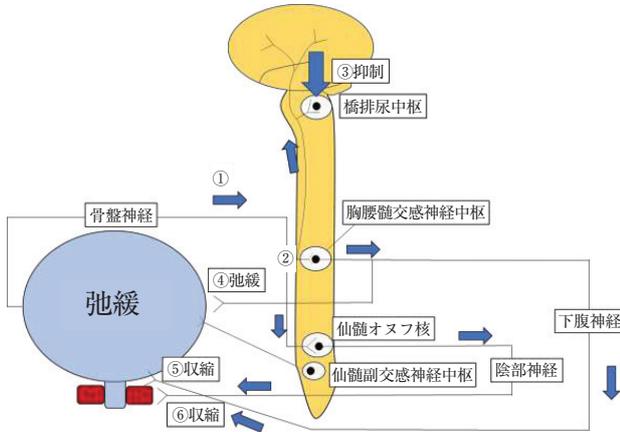
【核上型損傷】

脊髄ショック期(受傷後数日から数か月), 回復期, 慢性期(受傷後数か月から 6 か月以降)と経過する。脊髄ショック期には, 膀胱知覚と排尿反射は消失する。慢性期には, 排尿筋過活動と DSD を合併しやすく, 高压膀胱になりやすい。第 6 胸髄より上位の脊髄損傷では, 自律神経過反射が生じることがある¹¹⁾。

【核・核下型損傷】

膀胱知覚や排尿反射は減弱・消失し, 尿道括約筋は弛緩不全を呈する。蓄尿時には尿道閉鎖機能不全のため尿失禁を生じやすい¹¹⁾。

a. 蓄尿時



b. 排尿時

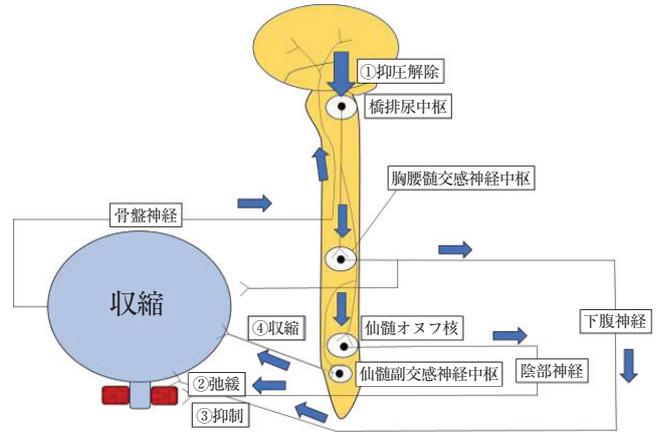


図2 下部尿路の神経支配(橋排尿中枢～末梢神経) a: 蓄尿時, b: 排尿時

②多発硬化症

下部尿路機能に関わる中枢神経の脱髄が多発し、LUTDが生じる。過去の報告によると、OABが62%、DSDが25%、低活動膀胱が20%に認められた¹²⁾。

③脊管狭窄症・椎間板ヘルニア

脊椎の変性や椎間板の脱出により神経根や馬尾神経が障害され、蓄尿・排尿障害が生じる。

④二分脊椎

嚢胞性二分脊椎と潜在性二分脊椎に分けられる。腰仙部に好発し、嚢胞性二分脊椎ではLUTDは必発である。潜在性二分脊椎は無症状のことも多いが、成長期に脊髓円錐が尾側に係留され神経症状をきたす脊髓係留症候群を生じることがある。この場合、様々なLUTDを来す¹³⁾。二分脊椎ではラテックスアレルギーの有病率が高いので、使用するカテーテル類や手袋などに注意をする。

二分脊椎によるLUTDは、障害の部位ごとにその病態は異なるが、脊髓損傷と同様、核上型、核・核下型と分けて考えると理解しやすい。

⑤その他の脊髄疾患

急性横断性脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、髄膜炎尿閉症候群、仙髄領域のヘルペスウイルス感染症に伴う脊髄炎、視神経脊髄炎、脊髄梗塞、脊髄動静脈奇形、HTLV-1関連脊髄症など様々な疾患で、LUTDが生じる。

3. 末梢神経の疾患

①糖尿病

末梢神経障害を有する糖尿病患者の83% (75-100%)に、尿意の減弱・消失、排尿筋低活動、排尿筋過活動、DO with DUなど多彩なLUTDが認められる¹⁴⁾。

②骨盤内手術後

直腸癌や子宮癌の根治手術中、骨盤神経叢の損傷や膀胱尿道の機械的損傷、膀胱の血流障害などが生じ、主に排尿筋低活動を起こす。女性の場合、尿道閉鎖圧の低下に伴い腹圧性尿失禁を生じやすい¹²⁾。

③その他の末梢神経障害

アミロイドニューロパチーやGuillain-Barre症候群など様々な末梢神経障害により、LUTDを来す¹⁴⁾。

II. 評価方法

腹部超音波検査や、尿検査、採血などにより腎機能や水腎症、尿路感染の有無などについて評価をするが、最も重要な検査は尿流動態検査(可能な限り透視下)である。不随意収縮やコンプライアンス、排尿期の排尿筋圧、残尿量、DSDの有無など様々な情報が尿流動態検査から得られる。排尿筋漏出時圧 >40 cmH₂O, 排尿筋過活動、膀胱コンプライアンス <10 mL/cmH₂O, DSDは、上部尿路障害の危険因子である^{11,13)}。

III. 治療

本項では神経因性膀胱の薬物療法、手術療法、カテーテルによる治療法について解説する。参考までに各種ガイドラインの推奨グレードを併記する。

①薬物療法

A. 抗コリン薬(推奨グレード B^{11,13)})

排尿筋の不随意収縮や緊張を抑制し、排尿筋過活動や低コンプライアンス膀胱を改善させる。膀胱尿管逆流症や水腎症の軽減、導尿回数の減少、尿禁制の改善に有効である¹³⁾。

B. β_3 受容体刺激薬(推奨グレード B¹¹⁾)

OAB治療薬であるが、近年の研究では神経因性膀胱におけるコンプライアンスの改善などが報告されている(大部分はミラベグロン)。ただし、自律神経過反射の症例に使用する際は注意が必要である。生殖可能年齢ではミラベグロンは避けるべきである。

C. α 遮断薬

神経因性膀胱において保険適用となっている α 遮断薬は、ウラピジルのみである。男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドラインでは、推奨グレード A で推奨されている¹²⁾。脊髄損傷ガイドラインでは、DSDや括約筋弛緩不全を有する自排尿症例に推奨している(推奨グレード C1)¹¹⁾。なお二分脊椎患者における有効性を示す報告はない。

D. コリン作動薬(推奨グレード C1-2^{11,12)})

低緊張性膀胱による排尿困難に保険適用となっている。しかしながら有効とする報告は少なく、下痢や腹痛、コリン作動性クリーゼなどの副作用もあるため、基本的には推奨されていない。

E. ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法(推奨グレード A^{11,13)})

尿失禁や排尿筋過活動、コンプライアンスの改善効果があり、強く推奨されている。

②手術療法

A. 膀胱拡大術(推奨グレード C1^{11,13)})

高圧環境の膀胱は、水腎症や症候性尿路感染、尿失禁の原因となる。保存的治療の効果が乏しい場合、膀胱拡大術の適応となる。様々な合併症が生じ得るため、十分なインフォームドコンセントが必要である。

B. 逆流防止術(推奨グレード C1^{11,13)})

高圧環境を是正することにより膀胱尿管逆流が消失することが多いため、適切な排尿管理にも関わらず逆流が持続する場合に逆流防止術が検討される。

C. 尿失禁防止術(推奨グレード C1^{11,13)})

尿道括約筋機能が障害され腹圧性尿失禁が生じることがある。膀胱の蓄尿障害や高圧膀胱が無い場合、尿失禁防止術が検討される。膀胱頸部形成術、スリング手術、人工括約筋埋め込み術など様々な術式があり、症例に応じて選択する。

D. 尿路変向術(推奨グレード C1^{11,13)})

保存的治療が無効な症例で有効な場合がある。手術侵襲や合併症があるため、適応について十分に検討が必要である。

E. 括約筋切開術(推奨グレード C1¹¹⁾)

尿道括約筋を切開することにより失禁状態とし、膀胱内の高圧環境を改善させる。手術適応は、①間欠導尿が不可能、②DSDを有する、③膀胱内が高圧状態である、④集尿器管理が可能な男性症例とされる¹¹⁾。

F. 仙骨神経刺激療法(推奨グレード C1¹¹⁾)

本邦では、難治性 OAB に保険適用となってい

る。排尿筋過活動やDSD, 尿排出障害への有効性についての報告がある¹¹⁾。

③カテーテルによる治療

上部尿路障害の危険因子を有さない, あるいは残尿が少ない症例では, 自排尿で経過観察をしてもよいが, そうでない場合はカテーテルによる排尿管理を行う。

A. 清潔間欠導尿(推奨グレードB^{11,13)})

膀胱内の高圧環境を改善し, 症候性尿路感染や腎機能障害の発生頻度を減少させることができる¹³⁾。1日4~5回の導尿回数が一般的であるが, 機能的膀胱容量や蓄尿期の排尿筋圧, 1日尿量, 膀胱尿管逆流, 上部尿路障害の有無, 患者のQOLを考慮し, 導尿回数を決定する¹¹⁾。

B. 間欠式経尿道的留置カテーテル(推奨グレードB^{11,13)})

間欠導尿をしている症例において, 就寝中に膀胱過伸展となり上部尿路障害や尿路感染を生じることがある。睡眠中のみカテーテルを留置することにより, 膀胱内を低圧環境にすることができる。

C. 留置カテーテル

[経尿道的留置カテーテル(推奨グレードC^{211,13)}), 恥骨上膀胱瘻カテーテル(推奨グレードC^{111,13)}]カテーテル留置の合併症とし, 症候性尿路感染, 尿路結石, カテーテル閉塞, 自律神経過反射, 膀胱癌の発生などがある。従って身体上あるいは社会生活上, 清潔間欠導尿ができない症例に限りカテーテル留置を検討する。

尿道関連の合併症が低いこと, 太いカテーテルの留置が可能であること, 留置に伴う違和感が少ないことから, 恥骨上膀胱瘻カテーテルの方が望ましい。経尿道的留置カテーテルを使用する場合, 14~16Frの太さを選択し2~6週間おきの交換を行う¹¹⁾。

利益相反

本論文に関して筆者に開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) 橋田岳也, 他: 下部尿路の解剖と生理. 臨床泌尿器科 2019; 73 巻3号:172 - 178R.
- 2) Sakakibara R, et al: Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. *Auton Neurosci* 2001; 92 (1-2): 76-85.
- 3) 山本達也: 隠れたコモン Neuro-Urology disease を見逃すな! 1) 過活動膀胱とパーキンソン病/レビー小体型認知症. *排尿障害プラクティス* 2023; 31(2): 108-115.
- 4) Sakakibara R, et al: Urological dysfunction in synucleinopathies: epidemiology, pathophysiology and management. *Clin Auton Res* 2018; 28(1): 83-101.
- 5) Yamamoto T, et al: Postvoid residual predicts the diagnosis of multiple system atrophy in Parkinsonian syndrome. *J Neurol Sci* 2017; 381: 230-234.
- 6) 野宮正範, 他: 隠れたコモン Neuro-Urology disease を見逃すな! 2) 過活動膀胱と認知症(アルツハイマー病とかくれ脳梗塞の合併例). *排尿障害プラクティス* 2023; 31(2): 116-122.
- 7) Sakakibara R, et al: Micturitional disturbance in progressive supranuclear palsy. *J Auton Nerv Syst* 1993; 45(2): 101-106.
- 8) Kim KJ, et al: Neurogenic bladder in progressive supranuclear palsy: A comparison with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Neurourol Urology* 2018; 37(5): 1724-1730.
- 9) 榎原隆次: Neurologist's Perspective 正常圧水頭症のOAB. *排尿障害プラクティス* 2023; 31 (1): 81-84.
- 10) 榎原隆次, 他: 高齢者 OAB とその治療 - 脳機能に注目して. *日本排尿機能学会誌* 2012; 23 (2): 307-311.
- 11) 日本排尿機能学会 / 日本脊髄障害医学会 / 日本泌尿器科学会: 脊髄損傷における下部尿路機能障害の診療ガイドライン [2019 版]. 2019.
- 12) 日本泌尿器科学会: 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン. 2017.
- 13) 日本排尿機能学会 / 日本泌尿器科学会: 二分脊椎に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン [2017 年版]. 2017.
- 14) 榎原隆次, 他: 中枢・末梢神経疾患における UAB/DU. *日本排尿機能学会誌* 2022; 32 (2): 302-313.